

IVDR - jak se prakticky připravit na používání komerčních a in-house diagnostických prostředků



RNDr. Veronika Kanderová, Ph.D.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol
Childhood Leukaemia Investigation Prague

CLIP - Cytometrie

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

tel: (00420) 22443 6487

<http://clip.lf2.cuni.cz/>

Pokud používáme komerční prostředky validované podle IVDR:

- musíme postupovat přesně podle návodu výrobce
- jakákoli malá odchylka (změna vzorku (krev/kd), objemu, titrace protilátky, přidání protilátky, primeru, ...) - stáváme se „výrobce in-house (IH) IVD prostředku“ a musíme jej validovat pro diagnostické (dg.) použití

Pokud komerční výrobce nebude nadále nabízet námi používané prostředky validované podle požadavků IVDR, jsme nuceni naše in-house IVD prostředky validovat pro dg. použití v laboratoři

- dodržet požadavky článku 5.5 IVDR:
určený účel a klasifikační zařazení
bezpečnost a funkční způsobilost

Článek 5.5 IVDR

- Laboratoř musí mít zaveden Systém řízení kvality + ISO 15189 / akreditace ČIA nebo registrace NASKL (*do 5/2024*)
- Musíme doložit, že specifické potřeby cílové skupiny pacientů nelze zajistit komerčně dostupným IVDR prostředkem (*odklad do 2028, možná 2030*)
- Náš in-house IVD prostředek nesmíme poskytnout jiné instituci (jinému zdravotnickému zařízení) - vztahuje se na prostředek a metodu, ne na výsledek (*do 5/2022*)
- Vypracujeme prohlášení, že naše in-house IVD prostředky splňují obecné požadavky na bezpečnost a funkční způsobilost (Příloha I, *do 5/2024*)
- Všechny používané in-house IVD prostředky musí být takto validované - nároky na dokumentaci (*do 5/2024*)

Co to znamená prakticky?

- Vytvořit seznam in-house IVD prostředků + v jakých metodách se používají



Zkumavka s kombinacemi sušených fluorescenčně značených protilátek

- Rozhodnout, zda in-house IVD prostředky validovat jednotlivě nebo v sestavě (pro metodu nebo skupinu pacientů)



Sestava několika zkumavek s protilátkami a analyzačního sw

- Vytvořit požadovanou dokumentaci



Pokud validuji Sestavu, musím ji při každém vyšetření použít celou?

➤ **Nemusím, ale musím to mít popsané v dokumentaci.**

1) V metodickém (m) SOP přesně popíšu analýzu dat (preference použitých zkumavek (kombinací protilátek) a gejtovací strategii)

Např. První zkumavka je screenovací, tu analyzuji jako první. Podle výsledku první zkumavky se rozhoduji, zda pokračuji ve vyšetření a nastavuji další zkumavky - např. pro detailní charakterizaci B- , T- nebo myelo-řady (ať už maligní nebo nemaligní).

2) Ve Validačním protokolu (v sekci Klinická způsobilost) popíšu preference použití jednotlivých zkumavek/kombinací protilátek na reálných vzorcích (např. pacient s malignitou, pacient bez malignity, zdravý vzorek apod.).

Dokumentace pro in-house IVD prostředky

Příklad:

IH IVD prostředek pro Imunofenotypizaci lymfocytů při podezření na vrozenou či získanou poruchu imunity (sestava 5 zkumavek a sw)

4 dokumenty:

- 1) Základní dokument** popisující pracoviště, in-house IVD prostředek, jeho návrh, vývoj a výrobu, klasifikační zařazení a rizikovou třídu a plnění požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost podle Přílohy I IVDR (bod po bodu)



vyhledávání

IVDR

Knihovna ČSAC

domů

členství

Jobs

Vzdělávání

Odkazy

kontakt

CZ

|| VOLBY 2023 ||

NOVINKY

CALENÁŘ AKCÍ

REPORTÁŽE

GRANTY

SOUTĚŽE

O SPOLEČNOSTI

Aliance pro IVD-R

Check_list_Annex_I_IVDR_ISO_15189_v.02_English_Czech(1) - Microsoft Excel

Soubor Domů Vložení Rozložení stránky Vzorce Data Revize Zobrazení

Vyjmout Kopírovat Vložit Kopírovat formát Schránka Písmo Zarovnání Číslo

Obecný Podmíněné formátování jako tabulku

Normální Chybně Neutrální Správně Hypertextový... Kontrolní bu...

Automatické shrnutí Vyplnit Vymazat Seřadit a Najít a filtrovat vybrat

Section	Požadavky Přílohy I nařízení IVD	Requirements as per Annex I, IVDR	A/NA [1]	Methods for establishing conformity [2]	Information on documenting proof [3]	Location within QM system [4]
GENERAL REQUIREMENTS						
1.	Prostředky musí dosahovat funkční způsobilosti určené jejich výrobcem a být navrženy a vyrobeny tak, aby při běžných podmínkách použití byly vhodné pro	Devices shall achieve the performance intended by their med. laboratory and shall be designed and manufactured in such a				Guidance and inform 8 can be found in the

Dokumentace pro in-house IVD prostředky

2) Metodický SOP pro metodu, ve které se in-house IVD prostředek používá

Určený účel

Princip testu

Typ primárního vzorku

Popis IH IVD prostředku

Pomocné reagensie / chemikálie

Přístroje a pomocná zařízení

Metrologická návaznost

Pracovní postup = Návod k použití podle 20.4 Přílohy I IVDR

System kontroly kvality (validace/verifikace/návaznost na dostupný referenční materiál)

Referenční rozmezí (pokud je relevantní)

Interference a zkřížené reakce

Analýza a vyhodnocení dat, validace analyzačního sw

Vznikající dokumentace a vydávání výsledků vyšetření

3) Validační protokol

- **Prokázání vědecké platnosti** - návaznost na nejnovější světové vědecké poznatky (A4 textu s citacemi)
najdete např. na Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- **Prokázání analytické způsobilosti** - výsledky testování vybraných parametrů relevantních pro dané vyšetření
 - opakovatelnost v sérii
 - reproducibilita v čase
 - robustnost
 - senzitivita
 - specifita (specifita protilátek viz <https://hcdm.org/index.php>)
 - návaznost na referenční materiál (verifikace), aj.
- **Prokázání klinické způsobilosti**
 - návaznost na EKK
 - spoluvytváření celkového diagnostického nálezu
 - před a v průběhu léčby
 - (dg. senzitivita/specifita,
 - porovnání s jinou klinicky ekvivalentní metodou, aj.)

Hodnocení funkční způsobilosti

Prokázání vědecké platnosti

Scientific Validity

(38) 'scientific validity of an analyte' means the **association of an analyte to a clinical condition or a physiological state**

PAPER

Published clinical studies on scientific value of the respective analyte in the specific clinical setting.
Expert statements.

Prokázání analytické způsobilosti

Analytical Performance

(40) 'analytical performance' means the **ability of a**

PERFORMANCE DATA
analytical sensitivity, analytical specificity, trueness (bias), precision (repeatability and reproducibility), accuracy (resulting from trueness and precision), limits of detection and quantitation, measuring range, linearity, cut-off, including determination of appropriate criteria for specimen collection and handling and control of known relevant endogenous and exogenous interference, cross- reactions

Prokázání klinické způsobilosti

Clinical Performance

(41) 'clinical performance' means the **ability of a device to yield results that are correlated with a particular clinical condition or a physiological state**

CLINICAL STUDY

diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, positive predictive value, negative predictive value, likelihood ratio, expected values in normal and affected populations

Mezinárodní doporučení

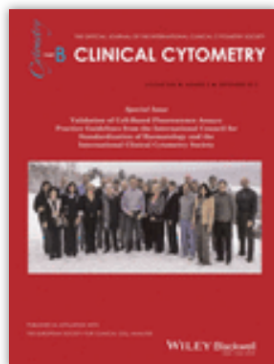


[HOME](#)

[ABOUT](#) ▾

[CONTRIBUTE](#) ▾

[BROWSE ARTICLES](#) ▾



Volume 84, Issue 5

Special Issue: Validation of Cell-Based Fluorescence Assays: Practice Guidelines from the International Council for Standardization of Haematology and the International Clinical Cytometry Society

Pages: 279-357

September/October 2013

Issue Edited by: Marie C. Béné, Gerald E. Marti

Dokumentace pro in-house IVD prostředky

4) Analýza rizik

navázat na Analýzu rizik ve vašem SMK

Příklady rizik v tabulce:

Riziko	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhaltelnost	Míra rizika
Návrh a vývoj prostředků								
1	Nevhodné klony protilátek	snížená vypovídací hodnota výsledku	10	chyba při získávání dat vědecké platnosti vyšetření	1	kontrola specifity protilátek při primárním testování a v rámci mezinárodních HLDA workshopů	3	30
2	Nevhodné fluorochromy	nemožnost analýzy dat a vydání výsledku	10	chyba v návrhu potenciálního přesvitu	3	kontrola přesvitu fluorochromů v panelu protilátek při primárním testování i v průběhu analýzy prospektivních dat	2	60

Riziko	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhaltelnost	Míra rizika
Výroba prostředků								
8	Chybění protilátky	snížená vypovídací hodnota výsledku, nemožnost analýzy dat a vydání výsledku	10	nedodržení stanoveného postupu výroby - chyba při pipetování protilátek do zkumavky	1	GMP výrobce, kontrola CoA u příjmu, kontrola testovaných znaků při analýze dat v rámci porovnávání vyrobených šarží	3	30
9	Záměna protilátky	snížená vypovídací hodnota výsledku, nemožnost analýzy dat a vydání výsledku	10	nedodržení stanoveného postupu výroby - chyba při pipetování protilátek do zkumavky	1	GMP výrobce, kontrola CoA u příjmu, kontrola testovaných znaků při analýze dat v rámci porovnávání vyrobených šarží	4	40

Riziko	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhaltelnost	Míra rizika
Transport a skladování prostředků								
12	Špatné podmínky transportu (nízká či vysoká teplota)	snížená vypovídací hodnota výsledku, nemožnost vyšetření	10	nedodržení podmínek transportu (CoA)	2	kontrola při příjmu, kontrola naměřených dat v rámci porovnávání šarží	3	60



Dokumentace pro in-house IVD prostředky

4) Analýza rizik

Riziko	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhalitelnost	Míra rizika
Používání prostředků								
Preanalytický proces	<i>všeobecná rizika, přímo nesouvisí s prostředky</i>							
15	Poškození vzorku odběrem	snížená vypovídací hodnota výsledku, nemožnost vyšetření	10	nedodržení postupu odběru, nevhodný odběrový materiál (LP-LPC-1)	3	kontrola při příjmu	3	90

Riziko	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhalitelnost	Míra rizika
Analytický proces - fáze použití prostředků								
22	Poškození prostředku v laboratoři	snížená vypovídací hodnota výsledku	7	nedodržení podmínek transportu a skladování, nepozornost personálu (D-LPC-5, SOPm_005)	2	kontrola při příjmu, kontrola při zahájení nastavení vzorku, monitorace teplot v laboratoři a skladu (D-LPC-9), proškolení pracovníků	3	42

Riziko	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhalitelnost	Míra rizika
Postanalytický proces	<i>všeobecná rizika, přímo nesouvisí s prostředky</i>							
31	Chyba analyzačního softwaru	neprovedení analýzy	10	porucha SW/HW	2	validace analytického softwaru (SOPm_005, D-LPC-13), větší množství analyzačních stanovišť s nainstalovaným softwarem	4	80
32	Chybná gejtovací strategie - špatně provedená analýza - chybné vyhodnocení výsledku	snížená vypovídací hodnota výsledku, možné poškození pacienta	10	chyba pracovníka odpovědného za analýzu dat	3	standardizovaná analyzační strategie, proškolení pracovníků, kontrola pracovníkem odpovědným za uvolňování výsledků, IKK, EKK	6	180

Zabezpečení dat	Potenciální chyba	Možné následky	Význam	Možné příčiny	Výskyt	Stávající opatření	Odhalitelnost	Míra rizika
	<i>všeobecná rizika, přímo nesouvisí s prostředky</i>							
39	Přístupová práva/přístup k sítím	ztráta dat a možnost zneužití	10	nizký stupeň zabezpečení	4	bezpečné postupy přihlašování, bezpečnostní zálohy, prostorové zabezpečení, registrace a zrušení registrace uživatele, nastavení administrátorských práv	3	120

4) Analýza rizik

Analýza poměru přínosů a rizik

Zbytková rizika
související s použitím IH IVD



Klinická významnost
vyšetření

*Standardizované vyšetření
Rychlé vydání výsledku
Rychlé stanovení diagnózy
Včasné zahájení léčby*

5) Další možná dokumentace

Validační protokol analyzačního sw

Dokumenty z výroby

Porovnávání vyrobených šarží

Testování stability, aj.

Závěr

- Připravit požadovanou dokumentaci je časově i finančně náročné, ale může nám v laboratorní praxi i pomoci
 - 1) Popis pracoviště, in-house IVD prostředku, jeho návrhu, vývoje a výroby, klasifikační zařazení a riziková třída a plnění požadavků na bezpečnost a funkční způsobilost podle Přílohy I IVDR
 - 2) mSOP = návod k použití
 - 3) Validační protokol
 - 4) Analýza rizik včetně Analýzy poměru přínosů a rizik
- Snažme se validovat IH IVD prostředky co nejjednodušeji (počet parametrů, počet patientských vzorků a kontrolních vzorků, ...), ale s jistotou, že test bude analyticky správný, bude dávat správné výsledky a bude nápomocný při stanovení dg. a monitoraci léčby. Protože je to laboratoř a její pracovníci, kteří vždy ručí za správnost vydávaného výsledku.

Odkazy

Česká společnost pro analytickou cytometrii

<https://www.csac.cz/cs/ivdr>

Znění IVDR:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/cs/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

MDCG 2022-2

Guidance on general principles of clinical evidence for *In Vitro* Diagnostic medical devices (IVDs)

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/mdcg_2022-2_en.pdf